

51

Int. Cl.:

A 61 k, 17/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 30 h, 2/04

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2147 094

Aktenzeichen: P 21 47 094.0-41

Anmeldetag: 21. September 1971

Offenlegungstag: 5. April 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Virostatisch wirksames Arzneimittel

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Robugen GmbH pharmazeutische Fabrik Esslingen a. N., 7301 Zell

— Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Gauri, Kailash Kumar, Dr., 2359 Lentföhrden

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

21 47 094

ORIGINAL INSPECTED

3.73 309 814/1143

4/90

München, 21. September 1971

M/11 714

---

R o b u g e n GmbH.  
Pharmazeutische Fabrik

73 Esslingen a.N., Postfach 266

---

---

Virostatisch wirksames Arzneimittel

---

Es ist bekannt, daß die Analogen des Thymidins, z.B. 5-Jod-desoxyuridin und 5-Äthyl-desoxyuridin virostatisch wirken. Beim Thymidin selbst hingegen wurde bisher keine virostatische Wirksamkeit nachgewiesen, obwohl Thymidin in 5-fach höherer Konzentration als die besagten Analoga angewendet wurde. Noch höhere Konzentrationen an Thymidin anzuwenden, verbot sich aus der Befürchtung, daß solche

Konzentrationen die Zellteilung hemmen würden. Denn N.R. Moris und G.A. Fisher (Biochem. biophys. Acta (Amst.) 42, 183 (1960)). haben bei Untersuchungen an Säugetierzellen in Gewebekulturen gefunden, daß die Zellteilung bereits durch eine Thymidinkonzentration von  $10^{-3}$  Mol/l gehemmt wird. Diese Konzentration entspricht in Prozent ausgedrückt 0,024.

Entgegen dem besagten Vorurteil wurde zur Überraschung des Fachmannes gefunden, daß Thymidin in Konzentrationen von mehr als 0,5 % virostatistisch wirkt, ohne daß ein schädlicher Einfluß auf die Zelle eintritt. Dies wurde an Herpes infizierten Corneen von Kaninchen festgestellt.

Die Erfindung ist daher auf die Verwendung von Thymidin in einer Konzentration von mehr als 0,5 % zur Herstellung von virostatistisch wirksamen Arzneimitteln gerichtet. In vorteilhafter Ausbildung der Erfindung werden Konzentrationen von 2 bis 5 % verwendet.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

#### 1. Beispiel

0,5 g Thymidin werden in 0,9 %-iger Kochsalzlösung aufgelöst und auf 100 ml aufgefüllt. So erhält man eine 0,5 %-ige Thymidinlösung zur Behandlung herpetischer Erkrankungen der Haut und der Schleimhäute, sowie der Cornea.

#### 2. Beispiel

Zur Herstellung einer 4 %-igen Lösung werden 4 g Thymidin in Wasser aufgelöst und dann auf 100 ml eingestellt.

### 3. Beispiel

Zur Herstellung einer 4 %-igen Thymidinsalbe werden 4 g Thymidin in Salbengrundlage inkorporiert.

### 4. Beispiel

Eine 3 %ige Injektionslösung wird hergestellt, indem man 3 g Thymidin in pyrogenfreiem destilliertem Wasser auflöst, auf 100 ml einstellt und steril in Ampullen abfüllt.

In ähnlicher Weise werden Thymidin-Puder und Thymidin-Sprays mit entsprechender Konzentration an Wirkstoff hergestellt.

Die Prüfung der virostatistischen Wirkung des Thymidins wurde an Herpes-infizierter Kaninchen-Cornea durchgeführt.

### Beschreibung der Versuche:

Es wurden 20 Versuchstiere pro Serie verwendet. Bei jedem Kaninchen wurde die Cornea eingeritzt und eine Suspension von Herpes-Hominis-Viren eingeträufelt. Nach Manifestation der Krankheit wurden zwei Gruppen von je 10 Tieren gebildet; die eine Gruppe wurde mit Thymidin behandelt, die andere blieb zu Kontrollzwecken unbehandelt. Die Behandlung der ersten Versuchsgruppe wurde in jeder Serie mit 3 %-, 4 %- und 5 %-iger Thymidinlösung durchgeführt. Die Behandlung erfolgte entweder in Form von Augentropfen, in der Regel 8 mal täglich, oder in Form von subkonjunktivaler Injektion einmal täglich für die Dauer von 4 Tagen.

Von den behandelten Tieren wurde mehr als die Hälfte bereits nach 4 Tagen geheilt. Besonders gute Heilerfolge wurden bei der Serie festgestellt, bei der die Tiere mit 4 %iger Thymidinlösung behandelt worden waren; z.B. heilten hier von 10 Tieren 8 bereits nach dem 4. Behandlungstag. Von den Kontrolltieren hingegen war zu diesem Zeitpunkt keines der Tiere geheilt.

Es empfiehlt sich, die erfindungsgemäß hergestellten virostatistischen Mittel bei Beginn der Therapie in einer Konzentration von 3 % und mehr des Thymidins zu verwenden. Für den weiteren Verlauf der Behandlung genügt es dann, Mittel mit geringeren Konzentrationen an Thymidin, z.B. nur 0,5 %, einzusetzen.

Die gleichen Heilerfolge konnten ohne feststellbare Nebenerscheinungen am Menschen betätigt werden. Der Erfolg stellte sich bei Herpes-infizierten Patienten bereits nach 4-tägiger Behandlung durch 4 %ige Thymidinlösung in Form von Augentropfen ein.

Man kann das Thymidin gemäß der Erfindung auch in Form seiner Acylierungsprodukte oder des Mono-, Di- oder Triphosphats verwenden. Die Acylierungsprodukte haben den Vorteil daß eine protrahierte, virostatistische Wirkung erzielt wird. Denn der Körper muß zunächst das Acylierungsprodukt in Thymidin umwandeln.

Die erfindungsgemäße Verwendung von Thymidin zur Herstellung von virostatistisch wirksamen Arzneimitteln bringt gegenüber den bisher bekannten Virostatika aus der Gruppe der Thymidinaloga den großen Vorteil, daß keine teratogen oder mutagen Wirkung auftritt.

Als weiterer Vorteil hat zu gelten, daß Thymidin aus biologischem Material leicht zu gewinnen ist, im Gegensatz zu synthetischen Virostatika, z.B. 5-Jod-desoxyuridin und 5-Äthyl-desoxyuridin.

Besonders wichtig ist, daß die Vergleichsversuche sowohl am Menschen wie auch am Tier haben erkennen lassen, daß sich der Heilerfolg bei Thymidin wesentlich rascher einstellt, als bei den erwähnten Analoga bzw. Antagonisten.

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Virostatisch wirksames Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es Thymidin in einer Konzentration von mehr als 0,5 % enthält.
- 2.) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Thymidin in einer Konzentration von 2 bis 5 % enthält.
- 3.) Die Verwendung von Thymidin in einer Konzentration von mehr als 0,5 %, vorzugsweise 2 bis 5 %, zur Herstellung eines virostatisch wirksamen Arzneimittels.